Zur

Multiplicität primärer Carcinome.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

unter dem Präsidium des

Herrn Professor Dr. Angerer

der hohen medicinischen Facultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Exner

aus Neustadt in Ober-Schlesien.

1894.

Neustadt O.-S.

Buchdruckerei „Neustädter Zeitung".

Zur

Multiplicität primärer Carcinome.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

unter dem Präsidium des

Herrn Professor Dr. Angerer

der hohen medicinischen Facultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Exner

aus Neustadt in Ober-Schlesien.

Neustadt O.-S.

Buchdruckerei „Neustädter Zeitung".

Meinen teuren Eltern.

Seit dem Altertum bis in die neueste Zeit haben die Ärzte unter der Herrschaft der Humoralpathologie das Grundleiden beim Carcinom in einer Allgemeinerkrankung des Organismus gesehen, welche die Galeniker »atrabiläre Dyskrasie« und die Wiener Schule noch um die Mitte unseres Jahrhunderts »krebsige Krase« nannten. Die Krebstumoren hielten sie nur für Manifestationen dieser Dyskrasie, also für das Sekundäre. Darnach mussten ihnen die Krebsgeschwülste, die wir als Mutterknoten und Tochterknoten unterscheiden, als koordinierte Gebilde erscheinen, und hinsichtlich der Therapie konnte man sich in keinem Falle von der Exstirpation eines Krebstumors eine dauernde Heilung versprechen. Virchows epochemachende Arbeiten erwiesen die Annahme einer derartigen Diathese als unhaltbar, und heut dürfte sie wohl keinen wissenschaftlichen Vertreter mehr finden. Virchow zeigte, dass auch bei den malignen Neubildungen die lokale Erkrankung das Primäre sei, und die Kachexie nur ein sekundäres Ereignis.

Wenn diese Anschauung nun einmal Platz gegriffen hatte, muss es uns wundern, dass die Forscher sich für die Möglichkeit des mehrfachen primären Auftretens dieser Lokalerkrankung an verschiedenen Stellen desselben Organismus so wenig interessiert haben, dass wir noch in neueren umfangreicheren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie diese Möglichkeit gar nicht erwähnt finden. Seit man erkannt hatte, dass die Krebsgeschwülste fast regelmässig zur Bildung von Metastasen in anderen

Organen führen, war man geneigt, jeden weiteren Krebstumor als Metastase zu betrachten, und so kam es wohl, dass man an die Möglichkeit des multiplen Vorkommens primärer Carcinome so lange nicht dachte und solche Fälle übersah. Man sah das solitäre Auftreten der malignen Tumoren für einen wesentlichen Unterschied gegenüber den gutartigen an, bei welchen die Multiplicität ja sehr häufig zu beobachten ist. Die Chirurgen waren es, welche sich bei den bösartigen Neubildungen zuerst damit beschäftigten. Der Operateur steht auch einer primären Krebsgeschwulst ganz anders gegenüber, als einer Metastase. Für sein Handeln kann die Entscheidung wichtig sein. Die erstere wird er möglichst bald entfernen, handelt es sich aber um eine Metastase, so wird dem Messer absolut Halt geboten sein.

Wenn das Carcinom, wie allgemein zugegeben wird, ein primär lokales Leiden ist, so besteht kein Grund, daran zu zweifeln, dass dasselbe mehrere Stellen des gleichen Organismus unabhängig von einander befallen kann. Oder man müsste, analog unserer Anschauung von der Syphilis, annehmen, dass eine einmalige Krebserkrankung den Körper gegen eine zweite immunisiere. Diese Ansicht ist auch vertreten worden, wie aus einer Äusserung v. Winiwarter's hervorgeht, welcher sich in seiner Statistik der Carcinome vom Jahre 1878 gegen dieselbe mit folgenden Worten wendet:

»Man nimmt gegenwärtig wenigstens stillschweigend an, dass ein bestehendes Carcinom dem Körper gewissermassen eine Immunität gegen eine neue Carcinomerkrankung giebt, sowie ein radikal geheilter Krebs das betreffende Individuum für spätere Zeit vor einer Carcinomerkrankung auch in anderen Organen, als in dem ursprünglich befallenen schützt. Nun finden sich ganz unzweifelhaft Fälle, bei welchen ein konstatiertes Car-

cinom durch die Operation geheilt ist; der Patient bleibt 10—15 Jahre lang gesund, obwohl sonst im allgemeinen ein Recidiv sehr rasch eintritt: da, plötzlich, entwickelt sich, nicht in der Narbe, nicht in den Drüsen, auch nicht in der Umgebung, sondern an einer mit dem früheren Orte der Erkrankung ganz ausser Zusammenhang stehenden Stelle abermals ein Carcinom, das seinen gewöhnlichen Verlauf nimmt. Soll man da an ein Latentbleiben des krebsigen Contagiums, um einen landläufigen Ausdruck zu gebrauchen, etwa wie des syphilitischen Virus, glauben oder nicht vielmehr annehmen, es haben bei jenem Individuum abermals derartige Schädlichkeiten eingewirkt, oder es sei eine derartige Modifikation der Gewebsneubildung zustande gekommen, dass ein zweites Mal eine bösartige epitheliale Geschwulstbildung auftritt? Ebenso ist es bei schon bestehendem Carcinom vielleicht möglich, dass ein von dem zuerst erkrankten verschiedenes Organ ganz selbstständig ein Carcinom produciert.«

Er giebt dann einen Fall von Carcinom der Brustdrüse und des Darmes an, den er so deuten zu müssen glaubt.

Doch ist diese Frage schon vorher von anderen Autoren erörtert und in demselben Sinne beantwortet worden, wenn auch ohne weitere Beachtung zu finden, wie aus der eben citierten Stelle zu schliessen ist. Schimmelbusch nennt in seiner Arbeit über multiples Auftreten primärer Carcinome im Archiv für klinische Chirurgie vom Jahre 1889 Richard v. Volkmann als den ersten, der auf das multiple Vorkommen primärer Krebsknoten hingewiesen habe, und zwar in der 1. Sitzung des III. Congresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1874 bei seinen Mitteilungen über die Hautkrebse bei Theer- und Paraffinarbeitern. Diesen Krebsformen, sowie dem Schornsteinfegerkrebs sei die Neigung

eigenthümlich, multiple primäre Carcinomknoten zu erzeugen. Bergmann erklärte damals die Multiplicität bei den übrigen Hautkrebsen für sehr selten. Bei mehr als hundert Krebsen im Gesicht, die er in Dorpat beobachtet, habe er nur einmal gleichzeitig mehrere Krebse der Gesichtshaut gesehen.

Aber schon erheblich früher, im Jahre 1859, finden wir den ersten Hinweis auf die Multiplicität primärer Carcinome, und dieses Verdienst gebührt Victor v. Bruns, der sich in seinem Handbuch der praktischen Chirurgie mit der genannten Frage beschäftigt. Er hat die damals noch vielfach festgehaltene Annahme einer primären Mischungsänderung des Blutes aufgegeben und sagt:

»Ablagerung von Epithelkrebsmasse an zwei oder mehreren von einander entfernten Stellen des Körpers bei demselben Kranken, und zwar so, dass die später aufgetretenen Geschwülste ausserhalb des anatomischen Bereiches des primären Krebses erscheinen, mithin nicht durch einfache anatomische Weiterverbreitung der Krebsmasse von dem primären Krankheitsherde aus nach dorthin entstanden sein können, wird zwar von vielen Ärzten geleugnet und stets als der wichtigste Grund gegen die Krebsnatur der hier in Rede stehenden Geschwülste angeführt, ist aber durch die nachstehenden Beobachtungen ganz unwiderleglich dargethan.«

Im Folgenden beschreibt Bruns dann einen Fall von Carcinom am Unterschenkel und der Unterlippe bei demselben Individuum und erklärt ihn als zweifaches primäres Carcinom. Dann führt er noch einige ähnliche Fälle aus der Litteratur an, welche ebenso gedeutet werden können. Allerdings ist der Beweis dafür nicht zu erbringen.

Nun sind in neuester Zeit von mehreren Seiten, vor allem von Kaufmann in Virchow's Archiv, dann von

Beck und in Inaugural-Dissertationen von Abesser, Michelsohn und Lichtenstein Fälle von mehrfachem primärem Carcinom beschrieben worden, bei welchen der Beweis erbracht werden konnte, dass es sich um mehrfache primäre Neubildungen handelte. Ausser diesen wenigen Fällen finden wir noch etliche erwähnt, welche aber nicht einwandsfrei sind, weil die vollständige Untersuchung nicht gemacht werden konnte. Immerhin aber muss man annehmen, dass das multiple Vorkommen primärer Carcinome nicht etwas so Seltenes ist, als es darnach scheinen dürfte. Die geringe Aufmerksamkeit, welche man diesem Punkt bis vor kurzem geschenkt hat, und andererseits der Umstand, dass man in manchen einschlägigen Fällen die genaue Untersuchung nicht machen konnte, rechtfertigen diese Annahme.

Nun kam in der Königlichen Chirurgischen Universitäts-Poliklinik zu München ein Fall zur Behandlung, welcher ein zweifaches primäres Carcinom in exquisiter Weise darstellt, und den hier zu veröffentlichen mir durch die Güte des Herrn Professor Dr. Klaussner gestattet ist.

Bevor ich die Krankengeschichte dieses Falles mitteile, muss ich die Frage erörtern: »Wann sind wir berechtigt, bei mehreren Krebsgeschwülsten in demselben Organismus von multiplen primären Carcinomen zu reden?«

Es giebt dafür indirekte und direkte Beweise.

Was die indirekten Beweise anlangt, so lässt sich oft die Möglichkeit der Entstehung der zweiten Geschwulst von der ersten her ausschliessen. Von einem Krebstumor aus kann ein zweiter nämlich durch Verbreitung innerhalb des Körpers oder ausserhalb desselben, durch Implantation entstehen.

Der gewöhnliche Weg, auf welchem sich der Krebs von einem primären Herde aus nach entfernteren Körper-

stellen verbreitet, geht durch die Lymphbahnen. Zunächst werden die Krebszellen durch die Lymphspalten bis in die nächsten Lymphdrüsen verschleppt. Dort vermehren sie sich, wie Zehnder nachgewiesen hat, auf mitotischem Wege und verdrängen durch fortgesetztes Wachstum das Drüsengewebe mechanisch. Übergänge von Endothelien und Lymphzellen in Krebszellen kommen nicht vor. Je mehr sich die Epithelzellen von ihrem Mutterboden entfernen, desto häufiger finden wir sie allerdings in der einen oder anderen Richtung entartet. Aber im allgemeinen gilt das Gesetz, dass die Zellen der sekundären Knoten den Charakter derer der primären Geschwulst beibehalten, und der Sitz des Mutterknotens massgebend ist für die Form der den Krebs konstituierenden Zellen, was noch für den späteren direkten Beweis von Wichtigkeit sein wird. Das Krankheitsbild entwickelt sich dann so, dass die angeschwollenen Lymphdrüsen auf Druck, später auch spontan schmerzhaft werden. Die Infection schreitet in derselben Gruppe von Drüse zu Drüse fort, diese konfluieren und können endlich ganz ansehnliche Geschwulstmassen bilden. Die Drüsen halten die Krankheit in ihrem Fortschreiten eine Zeit lang auf. Ist dieses letzte Hindernis aber überwunden, so können die Infektionskeime vom Lymphstrom in entferntere Körperregionen getragen werden und an diesen sekundäre Krebsgeschwülste erzeugen. Es kann auch an vielen Orten gleichzeitig in rapider Weise unter Fiebererscheinungen zur Bildung vieler kleiner Knötchen kommen, und dann spricht man von Carcinosis miliaris.

Die Erkrankung der regionären Lymphdrüsen kann verschieden lange auf sich warten lassen. Bei Mammacarcinom erfolgt sie nach Billroth im allgemeinen 14—18 Monate nach Beginn der Brustdrüsenerkrankung. Der Operateur entfernt, wenn er die Mamma wegen Carcinom

amputieren muss, stets die Lymphdrüsen der Achselhöhle mit, selbst wenn er an ihnen keine Infiltration fühlen kann. Ergiebt dann die mikroskopische Untersuchung, dass dieselben noch nicht erkrankt waren, so wird er sich um so sicherer der Hoffnung hingeben können, dass eine Verbreitung von Infektionskeimen noch nicht erfolgt ist, und er durch seine Operation der Patientin dauernde Heilung gebracht habe.

Ferner können sich die Krebselemente innerhalb des Körpers noch auf einem zweiten Wege verbreiten, nämlich durch die Blutbahnen, vorzugsweise die Venen. Die Wandungen der letzteren bieten dem zerstörenden Einfluss der wuchernden Tumoren keinen bedeutenden Widerstand und können von denselben durchbrochen werden. Von der in's Lumen hineingewucherten Geschwulstmasse können nun durch den Blutstrom Partikelchen losgerissen und als Emboli nach entfernteren Körperstellen getragen werden. Derselbe Prozess kann, obschon noch seltener, auch an den Arterien vor sich gehen. Diese Möglichkeit der Verbreitung des Carcinoms ist mit Sicherheit nie auszuschliessen, aber sie scheint immerhin die bei weitem seltenere zu sein. v. Winiwarter erklärt diesen Verbreitungsweg für eine Ausnahme. Aber deshalb wird in jedem Falle ein direkter Beweis für die primäre Natur bei multiplen Carcinomen notwendig sein.

Endlich giebt es noch eine Verbreitungsweise des Carcinoms, die aber ausserhalb des Körpers oder seiner Gewebe stattfindet, nämlich die durch Implantation.

Dieser Einwand ist nicht schlechterdings von der Hand zu weisen. Allerdings hat man lange an die Möglichkeit der Autoinokulation nicht glauben wollen. Selten ist sie jedenfalls und gewisse klinische Beobachtungen schienen dagegen zu sprechen. So zum Beispiel der Umstand, dass man bei dem ziemlich häufigen Krebs an der

Unterlippe nie an der korrespondierenden Stelle der Oberlippe eine sekundäre Krebsgeschwulst beobachtete. Gerade die Lippenschleimhaut ist doch so mannigfaltigen Insulten von Seiten der Zähne, beim Essen u. s. w. ausgesetzt, dass sie fast stets Rhagaden aufweist und so eigentlich den Infektionskeimen einen fruchtbaren Boden darbieten müsste. Im Jahre 1887 hat nun v. Bergmann einen derartigen Fall in der Berliner medizinischen Gesellschaft vorgestellt, und dann ist in der Litteratur eine ganze Anzahl von Fällen angegeben worden, wo ein sekundärer Krebs offenbar durch Autoinokulation von einem primären ulcerierten Tumor aus an der Contaktstelle entstanden war.

So beobachtete Luecke nach einem ulcerirten Carcinom an der Seite der Zunge gerade an der Stelle, wo dasselbe die Wangenschleimhaut berührte, ein kleineres karcinomatöses Knötchen.

In einem Fall von Kaufmann scheint von einem Carcinom des Handrückens aus durch Reiben mit der kranken Hand ein sekundäres Carcinom am Augenlid entstanden zu sein.

Klebs beschreibt drei Fälle dieser Art. Einmal traten nach einem ulcerierten Plattenepithelkrebs des Ösophagus zwei Plattenepithelkrebse unterhalb der Cardia auf. In einem andern Falle sah er nach kankroider Zerstörung im Gesicht einen Plattenepithelkrebs an der grossen Curvatur des Magens und im dritten Falle nach einem Epitheliom des Zungenrückens ein ebensolches an der grossen Curvatur.

Zwei hierher gehörige Fälle sind noch besonders interessant, weil sie in ihrem ganzen Verlauf übereinstimmen. Der eine wurde im Guys-Hospital zu London von Moxon beobachtet, der andere von Ackermann in Halle ist von Erbse in seiner Inaugural-Dissertation

beschrieben worden. Bei beiden handelte es sich um ein Carcinom des Ösophagus, welches in die Trachea durchbrach und multiple Plattenepithelkrebse in den unteren Lungenlappen bewirkte.

Noch weitere Fälle, welche so gedeutet werden können, aufzuzählen, würde zu weit führen. Jedenfalls ist die Möglichkeit der Verbreitung des Carcinoms durch Autoinokulation heut allgemein zugegeben, besonders da es in den letzten Jahren mehreren Forschern gelang, das Carcinom von einem Tier auf's andere zu übertragen. Nach Experimenten von Nowinsky und Wehr, welche man noch anzweifeln konnte, gelang es Hanau, ein Kankroid der Haut der äusseren Genitalien einer Ratte in das Peritoneum einer anderen einzuheilen und so bei derselben eine disseminierte Carcinose hervorzurufen. Hanau fasst sein Resultat als eine gelungene Implantation von Geschwulstkeimen auf, wovon die Erzeugung von Krebs noch wohl zu unterscheiden ist. Um letztere annehmen zu dürfen, hätte der Krebs des Bauchfells ein Endothelkrebs sein müssen, es war aber ein typisches Kankroid, wie die Geschwulst, von der das implantirte Stückchen entnommen war. Auch hier, für die Unterscheidung des autochthonen Krebses von der Metastase gilt das Gesetz, dass der Krebstumor in seiner Struktur dem Organ gleicht, aus welchem er hervorgegangen, und die Metastase wieder dem ursprünglichen Krebse. Demnach ist also die Möglichkeit der Autoinokulation auszuschliessen bei zwei Krebsen von verschiedenem histologischen Bau, und bei gleicher Struktur dann, wenn eine Berührung der betreffenden Körperstellen, auch eine indirekte, unmöglich ist.

Ich würde nunmehr zu den Momenten kommen, welche die primäre Natur eines zweiten Carcinoms in demselben Organismus direkt beweisen.

Nach dem eben angeführten Gesetz in der Krebslehre, welches durch neuere Erfahrungen stets bestätigt wurde, ist der schlagendste Beweis für die primäre Natur mehrfacher Krebstumoren ihre histologische Differenz. Dieser Beweis fällt bei allen multiplen Carcinomen, welche in Organen von der gleichen histologischen Struktur entstanden sind, weg. Es kann sich hier gleichwohl um mehrere primäre Neubildungen handeln, wie bei den multiplen Hautkrebsen nach Theer- und Paraffinekcemen, aber der strikte Beweis für ihre primäre Natur ist dann nicht zu erbringen. Dies ist auch ein Grund, warum die Zahl der sicher bewiesenen multiplen primären Carcinome eine so geringe ist. Finden wir inmitten eines epithelialen Organs eine Krebsgeschwulst, deren Zellen abweichende Charaktere von den Organzellen aufweisen, z. B. einen Plattenepithelkrebs in der Brustdrüse, so müssen wir annehmen, dass es sich um einen metastatischen Tumor handelt, der auf dem Wege der Lymphbahnen, der Blutbahnen oder durch Implantation von einem primären Plattenepithelkrebs aus entstanden ist. Erweist sich hingegen der eine von zwei Tumoren als ein Drüsenzellenkrebs, der andere als ein Plattenepithelkrebs, so können wir mit vollem Recht ein zweifaches primäres Carcinom diagnostizieren.

Aber auch für die Fälle, bei welchen infolge übereinstimmender histologischer Struktur der Tumoren und der Organe, in denen sie entstanden sind, der vorige, hauptsächlichste Beweis nicht zu verwerten ist, besitzen wir noch Anhaltspunkte, um in gewissen Fällen eine primäre Neubildung von einer Metastase unterscheiden zu können.

Wenn man die Vorgänge bei der Bildung der primären Krebsgeschwulst und die bei der Entstehung einer Metastase in Bezug auf das Verhalten des ihnen benachbarten Gewebes näher in's Auge fasst, so findet man

einen charakteristischen Unterschied, auf welchen von Waldeyer in seiner berühmten Abhandlung über den Krebs hingewiesen worden ist. Um es kurz zu sagen, verhält sich das Organgewebe der Metastase gegenüber passiv, während es bei der primären Neubildung aktiv mitbeteiligt ist. Man hat einst den Krebs für einen Schmarotzer im menschlichen Körper gehalten, welcher dessen Gewebe verdränge und zum schwinden bringe. Dies ist ungefähr das Bild der Entwicklung der Metastase. Wenn der metastatische Tumor wuchert, so drängt er die Zellen des Organes, welches er befallen hat, zur Seite, drückt sie platt, sie verlieren dann ihre Kerne und gehen zugrunde. So weicht das Organgewebe Schritt für Schritt vor dem wachsenden Tumor zurück. Johannes Müller lehrte zuerst, dass das Carcinom nicht ein Eindringling in dem betroffenen Organe ist, sondern die neoplastische Gesamtänderung dieses selbst. Er nennt es »das Aufgehen der natürlichen Struktur der befallenen Organteile in die Struktur der Neubildung«. Daraus ergiebt sich nun als charakteristischer Unterschied, dass das primäre Carcinom der Übergang des Organes in Krebsgewebe, die Metastase hingegen ein Verdrängtwerden des Organgewebes durch den Krebs ist.

Waldeyer nennt den primären Krebstumor eine »irreguläre Hyperplasie eines ganzen Organs«. Und die sekundären oder metastatischen Krebse beschreibt er wie folgt:

»Sie bilden rundliche cirkumskripte Knoten, welche in einem gewissen Gegensatze zu den Geweben des Standortes stehen, dieselben verdrängen und zerstören. Höchstens nehmen die vorhandenen Blutgefässe und das Bindegewebe an der Bildung des Gerüstes Teil, niemals aber die Epithelien des neuen Standortes an der Bildung der Krebszellen; diese gehen vielmehr stets von den meta-

statisch dorthin verschleppten Partikeln des primären Krebses aus, indem sie selbstständig weiter wuchern. So erscheint der sekundäre Krebsknoten ganz und gar wie eine Art parasitären destruierenden Organismus.«

So einfach darnach die Unterscheidung theoretisch erscheint, so ist doch wohl in praxi der Unterschied nicht immer leicht festzustellen. In den meisten Fällen von Metastasen werden wir aber unter dem Mikroskop eine scharfe Grenze zwischen der Geschwulstmasse und dem verdrängten Organgewebe sehen können. Und ist diese Abgrenzung nicht zu konstatieren, so dürfen wir auf eine primäre Neubildung schliessen. Meist wird die Unterscheidung also wohl möglich sein. Basieren doch die epochemachenden Entdeckungen von Waldeyer und Thiersch über den Ausgang der Carcinome darauf, dass jene Forscher bei den verschiedenen Krebstumoren den Übergang des Krebsgewebes in das gesunde an der Grenzzone genau nachweisen konnten.

Endlich sind noch Fälle beobachtet worden, bei denen nach Exstirpation einer Krebsgeschwulst Heilung eintrat, und sich erst so lange Zeit nachher ein neues Carcinom an derselben oder an einer anderen Stelle des Körpers bildete, dass man an ein so langes Latentbleiben der Krebskeime nicht denken kann, sondern eine zweite primäre Krebsgeschwulst annehmen muss. Wenn bei der Exstirpation einer karcinomatös erkrankten Mamma die Lymphdrüsen in der Achselhöhle, der Supra- oder Infraklavikulargrube schon infiltriert waren, so erfolgt nach v. Winiwarter im Durchschnitt 13 Monate nach der Operation der Tod durch Recidive. Im anderen Falle kann man nach Tillmanns, wenn 1 bis $1^1/_2$ Jahr nach der Operation noch kein Recidiv aufgetreten ist, schon eine dauernde Heilung annehmen. Recidive, welche erst

Jahre lang nach der Operation auftreten, gehören jedenfalls zu den Seltenheiten.

Bei Fällen, wie einem von Desprès, in dem 8 Jahre nach der Exstirpation eines Carcinoms der Oberlippe ein Carcinom der Unterlippe und mehrere der Gesichtshaut auftraten, ist, wenn man das rapide Wachstum der Metastasen bedenkt, die Entstehung von dem früheren Carcinom, auch durch Implantation, sicher auszuschliessen.

Ebenso müssen wir in einem Fall von v. Bergmann schon infolge des zeitlichen Auseinanderliegens der Erkrankungen zwei primäre Carcinome annehmen. Es handelte sich um ein Carcinom der Unterlippe, welches durch Exstirpation geheilt wurde. Nach 17 Jahren entstand dann ein Carcinom der Ohrmuschel.

Nun möchte ich noch in aller Kürze auf die in der Litteratur beschriebenen eklatantesten Fälle von multiplen primären Carcinom, für welche der Beweis durch den mikroskopischen Befund geliefert wurde, zu sprechen kommen und diesen Fällen dann den meinigen anreihen.

Dahin gehört zunächst ein Fall von Kaufmann. Ein 47jähriger Mann hatte am linken oberen Augenlide ein erbsengrosses Knötchen, welches exstirpiert wurde, aber nach 3 Monaten recidivierte. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine von den Talgdrüsen ausgehende krebsige Neubildung. 18 Monate nach dem Auftreten der ersten Geschwulst wurde noch ein inoperables Carcinom des Rektums konstatiert, welches ein Cylinderepithelkrebs war.

Ferner beobachtete Beck bei einer 45jährigen Frau gleichzeitig ein Carcinom des Uterus und des Colons. Das erste war ein Plattenepithelkrebs der Cervix uteri, das zweite ein Carcinoma cylindro-cellulare gelatinosum. Interessant ist gerade bei diesem Falle das gleichzeitige Bestehen der beiden Erkrankungen.

v. Volkmann amputierte bei einer 47jährigen Frau wegen seit 2 Jahren bestehenden Mastdarmkrebses das Rektum. 7 Jahr später entstand an der Haut der Nates ein Knötchen, welches excidiert wurde, als es etwa halbwallnussgross geworden war. Es stellte sich als ein Kankroid heraus, während der Tumor des Rektums ein Cylinderzellenkrebs war.

Dann möchte ich noch einen Fall von Israel erwähnen, der in einer Dissertation von Abesser beschrieben ist. Einem 67jährigen Manne wurde ein hinten an der rechten Seite der Zunge sitzendes ulceriertes Geschwür exstirpiert. Der Patient starb den Tag darauf an Lungenödem und die Sektion ergab noch ein Carcinoma jejuni. Es war die Form des im Dünndarm so häufigen Cylinderepithelkrebses. Die Untersuchung des excidierten Zungenteils ergab einen von der Haut der Zunge ausgegangenen Plattenepithelkrebs.

Endlich ist noch ein von Michelsohn mitgeteilter Fall von Küster zu nennen. Bei einer 60 Jahr alten Frau fand sich ein Carcinom der rechten Brustdrüse, welches operativ entfernt wurde und sich als die acinöse Form des Drüsenepithelkrebses herausstellte. Ausserdem bestand noch am rechten Nasenwinkel eine Geschwulst, welche gleichfalls excidiert und unter dem Mikroskop als Kankroid erkannt wurde.

Nunmehr kann ich mich zur Beschreibung meines Falles wenden.

Krankengeschichte:

T. W., Maurersfrau, 71 Jahr alt, aus München, kam am 30. April 1891 zum ersten Mal in die Behandlung der Kgl. Chirurgischen Poliklinik zu München behufs Operation, nachdem der sie behandelnde Arzt die Diagnose Carcinoma mammae sinistrae gestellt hatte.

Anamnese: Patientin giebt an, an ihrer linken Brust schon seit längerer Zeit ein Knötchen bemerkt zu haben, welches langsam gewachsen sei. Es wurde erfolglos mit Salben behandelt. Einige Wochen, ehe sie das Knötchen bemerkte, ist sie von einer Treppe herunter und mit der Brust auf einen hölzernen Wasserbehälter gefallen, worauf sie ihre Erkrankung zurückführt. Sie hat einmal geboren, im Jahre 1847, aber das Kind, welches bald gestorben ist, nicht selbst gestillt. Die Brust war im Wochenbett nicht erkrankt. Der Vater der Patientin ist nach deren Angabe im Alter von 57 Jahren an Leberverhärtung gestorben. Wenn es auch nicht gerade ausgeschlossen ist, dass es sich hier um eine Carcinomerkrankung gehandelt hat, so liegen doch keinerlei Anhaltspunkte vor, welche eine solche anzunehmen berechtigen. Bei der Mutter, welche 73 Jahr alt gestorben ist, und den 8 Geschwistern der Patientin ist nie eine Erkrankung vorgekommen, welche an Carcinom denken liese.

Am 4. Mai 1891 wurde die Amputation der Mamma und Ausräumung der Achselhöhle vorgenommen. Die Lymphdrüsen zeigten sich nicht infiltriert Nach 8 Tagen wurde der Verband zum ersten Mal gewechselt. Die Wundränder waren gut verklebt, und die Patientin verliess die Poliklinik am 13. Mai. Eine neue Erkrankung der Brust ist seitdem nicht vorgekommen, und die Operationsnarbe ist vollkommen normal.

Im Dezember 1892, also 19 Monate nach der Operation, bemerkte Patientin ein Knötchen innen an der Plantarseite des linken Fusses, welches langsam wuchs. Sie weiss keinerlei Ursache für die Entstehung desselben anzugeben. Im August 1893 nahm Patientin wieder die Hülfe der Poliklinik in Anspruch, wo die Geschwulst auf ihr Verlangen excidiert wurde. Nach 6 Wochen trat ein Recidiv in der Narbe auf. Ausserdem entstand

jetzt nach aussen von der ersten Geschwulst ebenfalls an der Planta pedis ein zweiter Knoten. Ferner bildete sich eine knotige Anschwellung am Unterschenkel, innen und unterhalb von der Kniescheibe, bald darauf eine ebensolche aussen davon, später noch eine in der Leistengegend, die man als Metastasen auffassen muss. Im Winter 1893/94 brachen die Tumoren am Fuss auf und sondern seitdem ein jauchiges, übel riechendes Sekret ab.

Im März 1894 wurde ein Versuch gemacht, die ulcerierte Geschwulst mit dem scharfen Löffel und dem Thermokauter zu entfernen. Wegen der starken Blutung musste man aber bald davon abstehen. Dann wurde im Anfang April noch eine Ätzung der Tumoren mit Chlorzinkpaste versucht, welche Patientin jedoch wegen der Schmerzen, welche sie darauf bekam, nicht wiederholen liess. Darauf hat sich noch im April von der einen Geschwulst ein kleines Stück spontan abgestossen.

Patientin hat inzwischen in einem Spital Aufnahme gefunden, wo sie mit Lysolbädern und desodorisierenden Verbänden behandelt wird. Während sie noch im Herbst 1893 in leidlich gutem Ernährungszustande gewesen sein will, ist sie im Laufe des Winters stark abgemagert und leidet an Appetitlosigkeit. Auch kann sie ihrer Schmerzen wegen nicht schlafen, sodass ihr Schlaf seit Ende Februar künstlich durch Morphiumtropfen herbeigeführt werden muss.

Es bleibt nun noch übrig zuzusehen, wie die Geschwulst am Fusse den Bedingungen, welche zur Annahme eines zweiten primären Carcinoms berechtigen, genügt.

Zunächst können wir die Entstehung derselben von dem Carcinom der Mamma aus auf dem Wege der Lymphbahnen ausschliessen. Denn die regionären Lymphdrüsen, welche mit exstirpiert wurden, erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als noch völlig gesund.

Der Einwand, der zweite Tumor könne vom ersten durch Implantation entstanden sein, ist hier, wo die Brust und die Fusssohle in Betracht kommen, wohl gar nicht zu machen. Denn selbst eine zufällige Übertragung von Keimen mittelst der Hand ist im höchsten Grade unwahrscheinlich.

Ausserdem ist der direkte Beweis für die primäre Natur des Carcinoms am Fuss durch die mikroskopische Untersuchung erbracht worden. Es handelt sich um zwei histologisch verschiedene Tumoren, nämlich um einen Drüsenzellenkrebs der Mamma und um ein Kankroid der Fusssohle.

Die Präparate wurden in der gewöhnlichen Weise in Sublimat-Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet, und die mit dem Mikrotom angefertigten Schnitte teils mit Haematoxylin, teils mit Carmin gefärbt.

Die Präparate von dem exstirpierten Tumor der Mamma zeigen ein spärliches bindegewebiges Stroma, dessen Maschen mit zahlreichen polymorphen Zellen angefüllt sind. Von dem Drüsengewebe ist an diesen Stellen nichts mehr zu erkennen. An anderen Teilen des Präparates, welche offenbar mehr nach dem gesunden Gewebe der Mamma zu lagen, sieht man teils längs, teils quer getroffene Drüsenschläuche, welche aber geschrumpft erscheinen. Zwischen diesen Drüsenschläuchen liegen einzelne Züge und auch schon grössere Gruppen von Cylinderepithelzellen. Wir haben also das Bild des Carcinoma glandulare mammae vor uns.

Die Präparate von dem Tumor an der Fusssohle zeigen massenhaft gewucherte Plattenepithelien und mehrere grosse nach der Tiefe zu sich unregelmässig in's Bindegewebe vorschiebende Zapfen. An einigen Stellen ist die zwiebelschalenartige Anordnung der Krebszellen deutlich sichtbar. An den Zellen beobachtet man verschiedene

Formen. Sie sind zum Teil platt gedrückt und enthalten runde oder ovale Kerne. Ganz vereinzelt findet man noch Schweissdrüsen. Die Geschwulst ergiebt sich demnach als ein von der Haut ausgehendes Kankroid.

Die Präparate, welche nach der Entfernung des Tumors an der Planta pedis im August 1893 angefertigt wurden, zeigen an Stellen, die man für die Grenzzone gegen das gesunde Gewebe hin halten kann, keine scharfe Abgrenzung der Geschwulst gegen dasselbe, was für die primäre Natur des Kankroids gefordert war. Neuerdings konnte man kein Präparat von dem Tumor der Fusssohle machen, da eine Exstirpation desselben als aussichtslos kontraindiciert war.

Was endlich den Zeitraum anlangt, welcher die beiden Erkrankungen trennt, so ist derselbe ja nicht so gross, wie in den oben citierten klassischen Fällen von Desprès und Bergmann. Immerhin aber beträgt er 19 Monate, eine Zeit, welche länger ist, als diejenige, welche man gewöhnlich fordert, um ein operiertes Carcinom als geheilt zu betrachten. Dazu verlangt man, wie oben erwähnt, 1—1½ Jahre. Wenn nun auch die Zeitdauer zwischen der ersten und zweiten Erkrankung nicht gegen die primäre Natur des zweiten Tumors spricht, so sind wir nach den anderen Beweisen auf diesen Wahrscheinlichkeitsbeweis nicht mehr angewiesen, der nebenbei nur in alteram partem zu verwerten ist, da auch ein gleichzeitiges Vorkommen zweier primärer Krebse denkbar und z. B. in dem oben genannten Fall von Beck wirklich beobachtet ist.

Nach dem Gesagten glaube ich nicht zu weit zu gehen, wenn ich behaupte, dass der im Vorhergehenden mitgeteilte Fall zu den charakteristischesten von zweifachem primärem Carcinom gehört, welche bisher zur Beobachtung gekommen sind.

Wenn nun auch die Thatsache, dass primäre Carcinome in demselben Organismus multipel vorkommen können, einen Fortschritt in unseren Anschauungen über den Krebs bedeutet, insofern sie der Lehre von der Immunisierung des Körpers durch eine einmalige Krebserkrankung gegen eine zweite den Todesstoss versetzte, so können wir doch leider aus diesem multiplen Vorkommen des Carcinoms keinerlei Schlüsse auf die Ätiologie desselben ziehen. Denn von den verschiedenen Theorieen, welche über die Entstehung des Krebses aufgestellt wurden, setzt sich keine in direkten Widerspruch zu der genannten Thatsache. Nach der Theorie von Thiersch, welcher die Entstehungsursache des Carcinoms in einem Grenzkrieg zwischen Epitel und Bindegewebe sieht, in welchem das Epithel unter Mitwirkung gewisser begünstigender Momente, wie Traumen oder entzündlicher Prozesse, siegreich vordringt und das Bindegewebe verdrängt, bestände kein Grund, warum dieselben Gelegenheitsursachen und derselbe Vorgang sich nicht an verschiedenen Körperstellen unabhängig von einander abspielen sollten.

Cohnheim hat die Krebsgeschwulst in ihrer Entstehung auf eine fötale Anlage, versprengte Keime, zurückgeführt, welche sich infolge irgend welcher begünstigender Umstände zum Tumor entwickeln. Auch wenn dies die Entstehungsursache des Carcinoms wäre, liesse sich ein multiples Vorkommen damit vereinbaren.

Endlich steht auch die noch vielumstrittene Frage der Carcinomentwicklung durch Bakterien oder Protozoen nicht in Widerspruch zu der Multiplicität der Krebstumoren.

Die Prognose ist in einem Falle, wo es sich um ein zweites primäres Carcinom handelt, ungleich günstiger, als bei einem metastatischen Tumor. Die möglichst

schnelle Exstirpation ist dann indiciert, und der Operateur kann hoffen, durch sie eine dauernde Heilung zu erzielen, während die Entfernung einer Metastase nicht nur zwecklos ist, sondern nach den Beobachtungen der Chirurgen den Krankheitsverlauf nicht selten sogar zu beschleunigen scheint. Seit die Lehre von der primär lokalen Natur des Krebses die Chirurgen mit neuer Hoffnung auf die Möglichkeit einer dauernden Heilung belebte, zeigen die Statistiken eine nicht unwesentliche Zunahme der durch Radikaloperation geheilten Fälle. Man wandte sich mit grösserem Interesse der Verfeinerung der Operationsmethoden des Krebses zu. Beim Mammacarcinom, wo man neben Exstirpation des Tumors die Achselhöhle ausräumte und einen Teil des musculus pectoralis mit entfernte, finden wir in den letzten Jahren von Hans Schmidt 21,5 %, von Hildebrand 22,5 % Heilungen durch Operation angegeben, wobei 3 Jahre völliger Gesundheit nach der Operation abgewartet wurden. Bei Beurteilung dieser Zahlen ist noch in Betracht zu ziehen, dass die meisten Krebsgeschwülste leider erst in späten Stadien in die Behandlung des Arztes kommen.

Immerhin aber muss die Wissenschaft noch bezüglich des Carcinoms auf grosse Fortschritte hoffen. Wenn es den Forschern einst gelungen sein wird, das Wesen der Krebserkrankung zu ermitteln, so werden sich wohl auch Angriffspunkte finden lassen, welche eine erfolgreichere Therapie ermöglichen. Hueter endet seine Abhandlung über das Carcinom mit den folgenden Worten, mit welchen ich hier schliessen will:

»Es wird eine dankenswerte That in der Geschichte unserer Wissenschaft sein, wenn ein Forscher den ersten Lichtstrahl in das Dunkel der Geschwulst erregenden Irritamente wirft. Derjenige Forscher aber, welcher dieses Dunkel hinlänglich aufhellt, dass es gelingt, die

malignen Geschwülste zu beseitigen oder gar in jeder Phase ihrer Entwickelung ihre Malignität zu zerstören, dieser Forscher würde sich in der Geschichte der Menschheit ein Denkmal aufrichten, aere perennius.«

Litteratur.

1. Cohnheim: Allgemeine Pathologie.
2. Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie.
3. Klebs: Handbuch der pathologischen Anatomie.
4. Lücke: „Die Lehre von den Geschwülsten in Pitha-Billroth's Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie. II. 1.
5. Bruns: Handbuch der praktischen Chirurgie. II. 1.
6. Billroth-Winiwarter: Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie.
7. Hueter: Grundriss der Chirurgie.
8. Tillmanns: Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie.
9. Waldeyer: Über den Krebs in Volkmanns klinischen Vorträgen No. 33.
10. Rud. Volkmann: Über den primären Krebs der Extremitäten.
11. Michael: Über den primären Krebs der Extremitäten.
12. Winiwarter: Beiträge zur Statistik der Carcinome.
13. Beneke: „Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom“ in Schmidt's Jahrbüchern 1892, 4—6.
14. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. III. Congress 1874.
15. Hanau: „Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Carcinom“ in den Fortschritten der Medizin.

16. Kaufmann: „Über Multiplicität des primären Carcinoms“ in Virchow's Archiv: 75.
17. Beck: „Zur Multiplicität des primären Carcinoms“ in der Prager medicinischen Wochenschrift 1883. No. 18 u. 19.
18. Schimmelbusch: „Über multiples Auftreten primärer Carcinome“ im Archiv für klinische Chirurgie 39.
19. Abesser: Über Auftreten zweier primärer Carcinome. Inaug.-Dissertation. Berlin 1887.
20. Michelsohn: Zur Multiplicität der primären Carcinome. Inaug.-Dissertation. Berlin 1889.
21. Buhler: Über die Verbreitung des Carcinoms im allgemeinen. Inaug.-Dissertation. Erlangen 1891.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Klaussner für die Überlassung des Falles, Herrn Professor Dr. Angerer für die Übernahme des Referats und Herrn Dr. v. Stubenrauch, Herrn Dr. Horn und Herrn Dr. v. Pracher, Assistenten der Kgl. Chirurgischen Poliklinik, für ihre freundlichen Unterstützungen meinen besten Dank auszusprechen.